

POLYPHENOLE

Synthesen, Umlagerung und Autoxydation

(Auszug)

Der naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

KUNO REH

aus

Wegscheid b. Passau

Als Dissertation genehmigt
von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität
Erlangen



Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 1959

Dekan: Universitätsprofessor Dr. W. Specht

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

gallussäure (II) gegen Hydroxyl.

1) Trimethyläthergallussäure (I) läßt sich aus Gallussäure mit Dimethylsulfat und Alkali ohne Schwierigkeiten mit ca. 90 % Ausbeute erhalten ⁷⁾.

2) Die Bromierung ist hinsichtlich der Einheitlichkeit und Art des Endprodukts im wesentlichen abhängig vom Lösungsmittel, in dem die Reaktion durchgeführt wurde.

Die Bromierung von I in Wasser, wie sie G. De Laire und F. Tie-mann ⁸⁾ vorschlugen, verlief unbefriedigend. Stets wurde aus einem Teil der Substanz Kohlendioxyd abgespalten und 1,2,3-Tri-methoxy-4,5,6-tribrombenzol gebildet, das sich wegen seiner Un-löslichkeit in Lauge leicht feststellen und abtrennen ließ (Fp. 73- 74°C). Ausbeute an II ca. 50 % d.Th..

In vielfach variierten Versuchen zeigte es sich, daß in stark polaren Lösungsmitteln, wie Eisessig oder Eisessig-Wassergemi-schen, die Bromierung recht schnell abläuft, daß aber die Rein-heit der Endprodukte sehr zu wünschen übrig läßt. Bei genügendem Bromüberschuß und hinreichend scharfen Bedingungen kann die Reak-tion zur fast vollständigen Abspaltung der Carboxylgruppe führen und so als eine neue Synthesemethode für den 4,5,6-Tribrompyro-galloltrimethyläther gelten.

Bei Verwendung von trockenem Schwefelkohlenstoff und Tetra-chlorkohlenstoff hingegen wurde in der Siedehitze selbst mit einem Bromüberschuß lediglich die Monobromverbindung von I in guter Ausbeute erhalten.

Das mäßig polare Chloroform nimmt eine Mittelstellung ein. Voraussetzung für ein einheitliches Endprodukt ist hier aller-dings, daß das Lösungsmittel einmal mit saurem Al_2O_3 (Akt. I) von Wasser und Alkohol vollständig befreit worden ist und zum anderen unter Ausschluß von Licht gearbeitet wird ⁹⁾. Mit einem Mol Brom/ Mol I erhält man hier in der Siedehitze in ca. 3 Stunden vorwie-gend die Monobromverbindung von I. Zwei Mol Brom dagegen geben in unvergleichlich längerer Reaktionszeit (drei Tage Kochdauer) in ca. 85-%iger Ausbeute die gewünschte Dibromtrimethyläther-gallussäure (II) (Fp. 145- 146°C).

Die besten Synthesergebnisse für die Monobromtrimethyläther-gallussäure konnten wir bei folgenden Bromierungsbedingungen feststellen: Eine mit I gesättigte Eisessiglösung wurde zu einer kalt gesättigten, wäßrigen Kaliumbromidlösung gegeben, die Brom im Überschuß enthielt (1,6 Mol/ Mol I) und anschließend sofort

mit Wasser verdünnt, wobei das genannte Produkt in 90- 95 %iger Ausbeute als weißer, voluminöser Niederschlag anfiel (Fp. 148-150°C). Dieses präparative Ergebnis ist deswegen von so großem Interesse, da die Verbindung als Zwischenstufe der Apionolsynthese nach W.Mayer und R.Fikentscher ⁶⁾ auftritt.

3) Die größten präparativen Schwierigkeiten bereitete der Ersatz der beiden Halogene in II durch Hydroxyl mit Hilfe einer Cu-Katalyse. Prinzipiell konnte festgestellt werden, daß unter den Bedingungen, die beim Apionol zum Erfolg führten ⁶⁾ ("Naturkupfer C" und wäßrige 3n-Natronlauge) keinerlei Brom austausch zustande kam. Unter den schärferen Bedingungen (Cu-II-Acetat als Katalysator und Natriumacetatlösung), nach denen W.R.H. Hurtley ¹⁰⁾ aus o-Brombenzoesäure Salicylsäure synthetisierte, wurde zwar relativ glatt Brom ausgetauscht (nach ca. 4 Stunden), gleichzeitig fand aber auch starke CO₂-Entwicklung statt. Isoliert wurde dabei lediglich Trimethyläthergallussäure I, ihr Monohydroxyderivat und braune Zersetzungsprodukte, die wohl aus der Oxydation eines Teils der Substanz stammen.

Es galt in langwierigen Versuchen Bedingungen zu finden, bei denen einmal die Dihydroxyverbindung III in optimaler Ausbeute gebildet und zum anderen nicht wieder zersetzt wurde.- Eine nicht unbedeutende Hilfe war dabei die papierchromatographische Verfolgung der Reaktionsansätze. Es wurde mit Schleicher und Schüll-Papier Nr. 2043 b aufsteigend im System Eisessig/Wasser = 1:9 chromatographiert.

Nach Änderung der Reaktionsbedingungen konnte nämlich alsbald beim Besprühen mit FeCl₃-Lösung neben dem bekannten, blauen Fleck der Monohydroxytrimethyläthergallussäure (R_f 0,78) ein roter (R_f 0,83) festgestellt werden. In Ammoniakatmosphäre ging der blaue Fleck in einen orangeroten, der rote in einen dunkel-graublauen über. Wir konnten beweisen, daß dem roten Fleck vom R_f 0,83 die gewünschte Verbindung III zugrunde lag.

Die angestellte Versuchsreihe lieferte folgende Erkenntnisse für die Hydrolyse:

a) Der p_H-Wert der Reaktionslösung muß $\leq$ 8,2 sein, wenn überhaupt Brom ausgetauscht werden soll.

b) Im Säuren erfolgt der Ersatz des Halogens durch Hydroxyl zwar recht rasch, gleichzeitig wird aber namentlich bei Verwendung von Cu bzw. Cu₂O als Katalysatoren das Halogen vornehmlich reduktiv zu Hydroxy- bzw. Trimethyläthergallussäure entfernt. Andererseits

wird III unter diesen Bedingungen vollständig decarboxyliert.

c) Cu-II-Ionen bewirken- vornehmlich im Säuren- die Decarboxylierung von III.

Unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen bekamen wir die besten Ausbeuten bei folgender Reaktionsführung:

Die notwendige Pufferung auf p_H 7,5- 8,0 wird am besten mit sekundärem Natriumphosphat erreicht. Sie führt allerdings zur Ausscheidung von schwerlöslichen, himmelblauen Cu-phosphaten, sodaß während der Reaktion mehrfach Cu_2O (+ etwas "Naturkupfer C") als Katalysator nachgegeben werden mußte. Die bei Dampfbad-Temperatur durchgeführte und nach ca. 7 Stunden beendete Halogenverseifung wurde titrimetrisch verfolgt und durch entsprechende Zugabe von Natronlauge einer Erschöpfung des Puffers entgegengewirkt.

Die strenge Einhaltung obigen p_H -Wertes bewirkt gleichzeitig, daß nach der Reaktion $Cu^{2+} + 2 OH^- \longrightarrow CuO + H_2O$ durch Reduktionsvorgänge gebildete Cu^{2+} -Ionen aus der Lösung weitgehend ausgefällt wurden.

Durch Zusatz von äthylendiamin-tetraessigsäurem Natrium ("Idralinal III" von Riedel de Haen) kann die Cu^{2+} -Konzentration weiterhin gedrückt und mithin die Decarboxylierung von III hintangehalten werden.

Durch Ausäthern der partiell angesäuerten Reaktionslösung kann die stets mitgebildete Monohydroxytrimethyläthergallussäure (Ausbeute 20- 30 %) von der zu 55- 60 % entstandenen Dihydroxyverbindung III sehr leicht und sauber abgetrennt werden. Fp. 126- 129°C. Durch Umkristallisieren aus Benzol bzw. aus wenig Essigester kann III leicht analysenrein in tan-farbenen bzw. leicht rosa gefärbten Nadeln erhalten werden, Fp. 131°C.

Durch entsprechende Anwendung der beim Pentahydroxybenzol erkannten, optimalen Bedingungen des Halogen austauschs auf die Verseifung der Bromtrimethyläthergallussäure konnten wir auch diese Stufe der Apionolsynthese nach W.Mayer und R.Fikentscher⁶⁾ sowohl hinsichtlich der Reinheit und Ausbeute, als auch der Reaktionsdauer wesentlich verbessern. Wir bekamen nämlich nach ca. 2 Stunden in fast quantitativer Menge die Hydroxytrimethyläthergallussäure in Form schneeweißer, haarfeiner Nadeln vom Rohflußpunkt 100- 102°C.

4) Die Entmethylierung der Dihydroxyverbindung III mit $AlCl_3$ in Benzol (vergl. ^{6,11)}) bereitete wider Erwarten keine Schwierigkeiten. Es konnte die Pentahydroxybenzoesäure IV in fast quanti-

tativer Menge als Monohydrat erhalten werden. Sie hat keinen Schmelzpunkt, sondern färbt sich ab 180°C langsam braun und schließlich schwarz. Mit FeCl_3 gibt sie eine rotbraune Farbreaktion.

5) Beim kurzen Aufkochen der Pentahydroxybenzoesäure mit wenig Wasser geht die ziemlich schwer lösliche Verbindung recht bald unter starker CO_2 -Entwicklung in Lösung. Das Pentahydroxybenzol ist sehr leicht wasserlöslich und kristallisiert erst beim Einengen im Vakuum quantitativ aus. Es ist schwierig umzukristallisieren, denn es ist in allen hydroxylhaltigen Lösungsmitteln sehr gut, in anderen schwer löslich und in Lösung extrem luftempfindlich. Die Darstellung hat daher unter strengem Luftausschluß zu geschehen. Bei Verwendung reiner Pentahydroxybenzoesäure wird quantitativ reines Pentahydroxybenzol gewonnen. Die Analyse bestätigte die Formel $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_5$.

Pentahydroxybenzol V reduziert TTC und Silbernitratlösung. Mit FeCl_3 in Wasser gibt es eine dunkelrotbraune Lösung. In Lauge löst es sich bei Luftabschluß mit gelber Farbe, die an der Luft über grüne und blaue Tönungen schließlich wieder in ein blasses Gelb übergeht. Einen Schmelzpunkt hat die Verbindung nicht; sie wird um 180°C allmählich schwarz. In der UV-Absorption zeigt sie ein Maximum bei $\lambda = 287 \text{ m}\mu$ (in n/4-Salzsäure aufgenommen!).

Schon allein aufgrund der beschriebenen Unlöslichkeit in Wasser können die Präparate der früheren Bearbeiter ^{2,3)} unmöglich reines Pentaphenol gewesen sein.

II) Weitere Syntheseveruche für Pentahydroxybenzol und Derivate davon.

1) Durch thermische Decarboxylierung der Dihydroxyverbindung III wurde das bisher noch nicht bekannte 1,5-Dihydroxy-2,3,4-trimethoxybenzol (Fp. $67,5^{\circ}\text{C}$) erhalten. Ebenso wurde aus Hydroxytrimethyläthergallussäure das ebenfalls unbekannte 2,3,4-Trimethoxyphenol (Fp. $44,5^{\circ}\text{C}$) gewonnen.

2) Ehe die Hydrolyseversuche bei der Dibromtrimethyläthergallussäure zu einem befriedigenden Erfolg geführt hatten, haben wir versucht, die beiden Hydroxyle etappenweise einzuführen. Dazu sollte die Hydroxytrimethyläthergallussäure an der einzigen freien Stelle im Kern bromiert und das Reaktionsprodukt verseift werden. In Eisessig/Wasser (3:1) als Lösungsmittel entstand aber bei der Bromierung das auf anderem Wege kompliziert herzustellende ¹²⁾ 2,3-Dimethoxy-5,6-dibrombenzochinon(1,4) und zwar bei Verwendung

von drei Mol Brom/ Mol Hydroxytrimethyläthergallussäure in 70-80 %iger Ausbeute. Diese Reaktion kann also als recht bequeme Synthese für diese Verbindung gelten.

3) Ein Versuch, vom 2,3,4-Trimethoxyphenol aus durch Oxydation mit FeCl_3 zum 2,3-Dimethoxybenzochinon(1,4) zu kommen, um aus diesem nach der Reaktion von Thiele Derivate des Pentahydroxybenzols zu erhalten, lieferte einen chinoiden Stoff mit doppeltem Molekulargewicht, der in zwei verschiedenen Modifikationen erhalten wurde. Aus heißem Wasser bildet er dunkelbraune, feine Nadeln vom Fp. 125- 126°C, aus Eisessig mit Wasser in der Kälte gefällt violettstichig rote, prismatische Nadeln vom Fp. 115- 116°C. Die Formen sind nicht etwa verschiedene Lösungsmittelverbindungen, denn ihre Analysenwerte sind gleich. Sie lassen sich wechselseitig in einander überführen. Es muß sich um das 2,3-Dimethoxy-5-(2',3',4'-Trimethoxyphenyloxy)-benzochinon(1,4) handeln, das durch 1,4-Addition des Ausgangsmaterials an das gesuchte Chinon und nachfolgende Dehydrierung entstanden ist.

III) Tautomere Umlagerung bei Polyphenolen.

Bereits in einer früheren Arbeit ¹³⁾ hatten wir beim 1,2,3,5-bzw. 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol eine Änderung des UV-Spektrums, verbunden mit dem Auftreten von isosbestischen Punkten (beim 1,2,3,5-Tetrahydroxybenzol in n/4 Salzsäure wenigstens für einige Zeit) und mit einer Abnahme des Reduktionswertes beim Stehen der Lösungen beobachtet und daraus auf eine tautomere Umlagerung dieser Körper geschlossen. Auch das Pentahydroxybenzol gab diese "Mutaabsorption", wobei in n/4 Salzsäure wenigstens für einige Zeit ein isosbestischer Punkt zu beobachten war.

Bei der Untersuchung dieses Effekts beim Apionol, bei dem eine desmotrope Form gefaßt werden kann, zeigte sich, daß die zu verschiedenen Zeiten gemessenen Absorptionskurven nicht durch die Schnittpunkte der Absorptionszüge der beiden reinen, desmotropen Formen führten. Da eine dritte desmotrope Form sehr unwahrscheinlich schien, erwogen wir eine Autoxydation dieser Körper als Ursache der Mutaabsorption. Durch Vergleich mit Spektren entsprechender Hydroxy- bzw. Methoxychinone konnte diese Annahme bestätigt und die außerordentliche Luftempfindlichkeit dieser höheren Polyphenole, selbst in saurer Lösung und bei möglichstem Luftausschluß, erkannt werden. So erwies sich z.B. die "Endumlagerungskurve" des 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzols identisch

mit der des 2,5-Dihydroxychinons(1,4) ($\lambda_{\max} = 284 \text{ mp}$, $\log \epsilon = 4,265$).

Eine Isomerisierung dieser Körper auf diese Weise schlug also ebenso fehl, wie eine Anwendung der Umlagerungsbedingungen, die W.Mayer und R.Weiss ¹⁾ aus Apionol das 2,3-Dihydroxycyclohexen(2)-dion(1,4) fassen ließen.

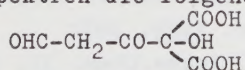
Aus der Tatsache, daß bei der spektroskopischen Verfolgung der Oxydation beim 1,2,3,5-Tetrahydroxybenzol in Dioxan im Gegensatz zur Untersuchung im wäßrigen Medium während der ganzen Oxydationsdauer der isosbestische Punkt erhalten bleibt, also keine Folge-reaktion durchgreift, läßt sich schließen, daß es möglich sein muß, in entsprechenden Lösungsmitteln auf diese Weise das bisher unbekannte 2,6-Dihydroxybenzochinon(1,4) zu synthetisieren.

IV) Alkalische Autoxydation des Apionols und des Pentaphenols.

1) Beim raschen Durchleiten von Luft durch eine alkalische wäßrige Lösung von Apionol oder besser seines Isomeren wurde eine Rotbraunverfärbung der Lösung und schließlich eine Verblassung zu einem rötlichen Gelb beobachtet. Beim Ansäuern wurde CO_2 -Entwicklung (ca. 1 Äquivalent) festgestellt. Der Ätherextrakt hinterließ dann ein gelbes, von Kristallen durchsetztes Öl. Es gelang nicht daraus ein Reaktionsprodukt in guter Ausbeute abzutrennen. Es konnte aber mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das entsprechende Hydrazon der α -Ketoglutar Säure isoliert und papierchromatographisch identifiziert werden (Fp. 218- 220°C (Z.)).

2) Leitet man Luft durch die gelbe, alkalische Lösung von Penta-hydroxybenzol, so erhält man über verschiedene Zwischenfarben (grün, tiefblau, gelb) schließlich eine blaßgelbe Lösung. Aus dieser läßt sich nach dem Ansäuern ein Oxydationsprodukt $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Ber.: C: 37,90% ; H: 3,18% ; Gef.: C: 37,67% ; H: 3,16%) in Form gelbstichiger, farbloser Nadeln vom Fp. 143°C (Z.) in ca. 85-%iger Ausbeute isolieren.- Das gleiche Produkt entsteht bei entsprechender Behandlung der Pentahydroxybenzoesäure.

Von den in Betracht kommenden Formeln konnte auf Grund seiner Eigenschaften und Spektren die folgende:



als wahrscheinlichste Struktur dieses Körpers erkannt werden. Die Verbindung zeigt folgende Eigenschaften:

a) Sie ist eine recht starke Säure und verbraucht bei der Titration ca. 2,5 Äquivalente Alkali.

b) Die unvollständig titrierbare, saure Funktion ist wahrscheinlich eine enolische Gruppe, da die Substanz eine rote Eisen-III-chloridreaktion gibt.

c) Eine saure Funktion liegt nach dem IR-Spektrum als α -Hydroxycarbonsäure vor ($\tilde{\nu} = 1718 \text{ K}$). Hierfür spricht ferner die Auflösung von frisch gefälltem Mangan-IV-oxyd, die für diese Gruppierung kennzeichnend ist ¹⁴⁾. Es kann also angenommen werden, daß eine Benzilsäureumlagerung des intermediär gebildeten Cyclohexanpentons stattgefunden hat.

d) Die zweite Säuregruppe kann nur mit einer Diketonspaltung erklärt werden, da ein zitronengelbes Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon Fp. $223^{\circ}\text{C}(\text{Z.})$ erhalten wurde.- Seine hellgelbe Farbe schließt nachbarständige Carbonylgruppen aus.- Ein Dimethyläther dieses Hydrazons konnte durch Behandlung mit Diazomethan erhalten werden (Fp. 236°C).

e) Im IR-Spektrum kann man eine enolisierte β -Diketongruppierung feststellen ($\tilde{\nu} = 1615 \text{ K}$).

f) Beim gelinden Erwärmen mit o-Phenylendiaminhydrochlorid bekamen wir die Bildung eines gelben, bicarbonatlöslichen Chinoxalins vom Fp. $250^{\circ}\text{C}(\text{Z.})$ und der Formel $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$, entsprechend einem Grundkörper der Formel $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_6$. Im Laufe der Chinoxalinbildung wurde also ein C-Atom abgespalten. Wir vermuten in obigem, gelben Produkt ein Chinoxalin der α,β -Diketoglutarsäure ($\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_6$).

Literaturangaben:

- 1) W.Mayer u. R.Weiss, Dissertation ("Die Isomerie am 1,2,3,4-Tetraoxybenzol"), Heidelberg vom 22.2.1956
- 2) F.Wenzel u. H.Weidel, C. 1903/II, 829 (Verh.d.Vers.Dt.Ntf.u. Ärzte 1902/II, 1.Hälfte 88)
- 3) A.Einhorn, J.Coblner u. H.Pfeiffer, B. 37, 122 (1904)
- 4) H.Schiffer, B. 25, 722 (1892)
- 5) F.B.Power u. F.Shedden, J.Chem.Soc. 81/I, 73 (1902)
- 6) W.Mayer u. R.Fikentscher, B. 89, 511 (1956)
- 7) Org. Synth. Coll. Vol. I, 534
- 8) G.De Laire u. F.Tiemann, B. 26, 2023 (1893)
- 9) Weygand, Org.-chem. Experimentierkunst (1938), S. 205
- 10) W.R.H. Hurtley, J.Chem. Soc. 1929, 1870
- 11) A.Lüttringhaus u. G.v.Sääf, Angew.Chem. 51, 915 (1938)
- 12) G.Aulin u.H.Erdtmann, C. 1938/I, 60 bzw. Svensk. kem. Tidskr. 49, 208 (1937)
- 13) G.Hesse u. K.Reh, Diplomarbeit ("Die Tautomerie am 1,2,3,5-Tetraoxybenzol, sowie am 1,2,4,5-Tetraoxybenzol und Oxyhydrochinon") vom 29.11.57
- 14) Houben-Weyl, Methoden d.org.Chemie, Bd.II, Analyt.Meth.(1953) 518.

Lebenslauf

Am 19. September 1932 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtsrates Dr. Albin Reh und seiner Gattin Frieda, geb. Böhm, in Wegscheid bei Passau geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule zu Herzogenaurach von 1939- 43 trat ich anschließend in die Ohm-Oberrealschule Erlangen ein, an der ich im Jahre 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1951/52 habe ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen zunächst für Physik und ab dem Wintersemester 1953/54 zusätzlich für Chemie immatrikuliert.

Am 8. Mai 1954 legte ich die Vordiplom-Prüfung in Physik und am 24. Mai 1955 die für Chemie ab. Der mündlichen Diplomprüfung für Chemie unterzog ich mich am 4. Dezember 1956 und erhielt nach beendeter Diplomarbeit am 29. November 1957 das Diplom in Chemie ausgehändigt. Von da an bis August 1959 arbeitete ich an der Anfertigung vorliegender Arbeit.

